

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 501/12, 501/24 // A61K 31/545		A1	(11) 国際公開番号 WO99/10352 (43) 国際公開日 1999年3月4日 (04.03.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03664 (22) 国際出願日 1998年8月19日 (19.08.98) (30) 優先権データ 特願平9/228147 1997年8月25日 (25.08.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大塚化学株式会社 (OTSUKA CHEMICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒540-0021 大阪府大阪市中央区大手通3丁目2番27号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 亀山 豊 (KAMEYAMA, Yutaka)[JP/JP] 〒771-0134 徳島県徳島市川内町平石住吉306-14 Tokushima, (JP) 城井敬史 (SHIROI, Takashi)[JP/JP] 〒771-0204 徳島県板野郡北島町飼浜字西ノ須51-41 Tokushima, (JP)		(74) 代理人 弁理士 三枝英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, IL, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title: CEPHALOSPORIN CRYSTALS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME (54) 発明の名称 セファロスポリン結晶及びその製造法			
(57) Abstract Cephalosporin crystals highly stable during storage under economical conditions for a long time, which are obtained by crystallizing oily cephalosporin in an alcohol-containing solvent.			



(19)日本国特許庁 (JP)

再公表特許 (A1)

(11)国際公開番号

WO 99/10352

発行日 平成12年2月15日 (2000.2.15)

(43)国際公開日 平成11年3月4日 (1999.3.4)

(51)Int.Cl.
C 07 D 501/12
501/24
// A 61 K 31/545

識別記号

F I

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全25頁)

出願番号 特願平11-514155
(21)国際出願番号 PCT/JP 98/03664
(22)国際出願日 平成10年8月19日 (1998.8.19)
(31)優先権主張番号 特願平9-228147
(32)優先日 平成9年8月25日 (1997.8.25)
(33)優先権主張国 日本 (JP)
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, CN, IL, JP, KR, US

(71)出願人 大塚化学株式会社
大阪府大阪市中央区大手通3丁目2番27号
(72)発明者 亀山 豊
徳島県徳島市川内町平石住吉306-14
(72)発明者 城井 敬史
徳島県板野郡北島町鯛浜字西ノ須51-41
(74)代理人 弁理士 三枝 英二 (外8名)

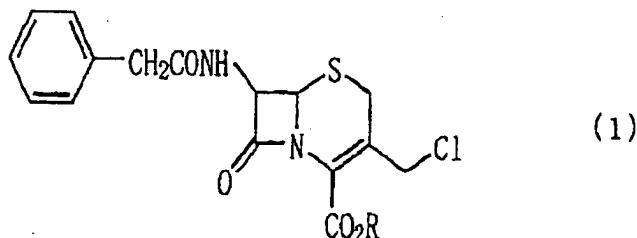
(54)【発明の名称】セファロスボリン結晶及びその製造法

(57)【要約】

本発明は、長期間、経済的な保存条件下で高度に安定化されたセファロスボリン結晶を提供することを目的とする。本発明のセファロスボリン結晶は、セファロスボリンの油状物をアルコールを含む溶媒中で晶析させることにより得られる。

【特許請求の範囲】

1 一般式



〔式中、Rはp-メトキシベンジル基又はジフェニルメチル基を示す。〕

で表されるセファロスポリン結晶。

2 Rがp-メトキシベンジル基である請求の範囲第1項に記載のセファロスボ
リン結晶。

3 モノクロメーターシルクフィルターを通した $\lambda = 1.5418$ オングストロ
ームの銅放射線で得られる以下のX線粉末回折パターン：

d	I / I_0
1.2. 9.4~1.2. 9.6	0. 55~0. 67
1.1. 6.7~1.1. 6.9	0. 46~0. 56
9. 9.0~9. 9.2	0. 09~0. 11
6. 4.6~6. 4.8	0. 57~0. 69
6. 3.2~6. 3.4	0. 22~0. 26
5. 8.0~5. 8.2	0. 56~0. 68
4. 9.5~4. 9.7	0. 42~0. 52
4. 7.2~4. 7.4	0. 63~0. 77
4. 6.5~4. 6.7	0. 65~0. 79
4. 5.0~4. 5.2	0. 60~0. 74
4. 4.3~4. 4.5	0. 28~0. 34
4. 2.8~4. 3.0	0. 50~0. 62
4. 1.6~4. 1.8	1. 00
4. 0.4~4. 0.6	0. 23~0. 28
3. 9.7~3. 9.9	0. 15~0. 19

3. 85~3. 87	0. 67~0. 81
3. 77~3. 79	0. 42~0. 52
3. 69~3. 71	0. 13~0. 15
3. 55~3. 57	0. 06~0. 08
3. 53~3. 54	0. 05~0. 07
3. 44~3. 46	0. 49~0. 59
3. 36~3. 38	0. 18~0. 22
3. 28~3. 30	0. 13~0. 15
3. 21~3. 23	0. 18~0. 22
3. 19~3. 21	0. 14~0. 17
3. 15~3. 17	0. 18~0. 22
3. 08~3. 10	0. 16~0. 20
2. 89~2. 91	0. 20~0. 24
2. 84~2. 86	0. 09~0. 11
2. 67~2. 69	0. 13~0. 15
2. 59~2. 61	0. 14~0. 18
2. 57~2. 59	0. 10~0. 12
2. 49~2. 51	0. 09~0. 11
2. 48~2. 50	0. 12~0. 14

(dは格子面間隔、I/I₀は相対強度を示す。)

を有する請求の範囲第2項に記載のセファロスボリン結晶。

4 Rがジフェニルメチル基である請求の範囲第1項に記載のセファロスボリン結晶。

5 モノクロメーターシルクフィルターを通したλ = 1. 5418 オングストロームの銅放射線で得られる以下のX線粉末回折パターン：

d	I/I ₀
14. 86~14. 88	1. 00
13. 45~13. 47	0. 49~0. 59

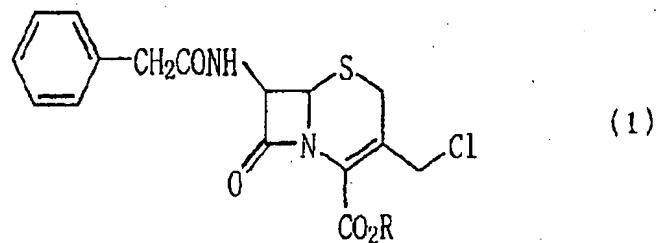
8. 67~8. 69	0. 09~0. 11
8. 44~8. 46	0. 09~0. 11
8. 01~8. 03	10~0. 12
7. 75~7. 77	0. 28~0. 34
7. 07~7. 09	0. 32~0. 39
6. 75~6. 77	0. 23~0. 28
5. 88~5. 90	0. 11~0. 13
5. 59~5. 61	0. 84~0. 99
5. 44~5. 46	0. 30~0. 36
5. 30~5. 32	0. 48~0. 58
5. 03~5. 05	0. 59~0. 72
4. 96~4. 98	0. 18~0. 22
4. 86~4. 88	0. 50~0. 62
4. 74~4. 76	0. 62~0. 76
4. 63~4. 65	0. 32~0. 39
4. 58~4. 60	0. 40~0. 48
4. 47~4. 49	0. 39~0. 47
4. 42~4. 44	0. 54~0. 66
4. 34~4. 36	0. 27~0. 33
4. 20~4. 22	0. 70~0. 86
4. 15~4. 17	0. 35~0. 43
4. 09~4. 11	0. 48~0. 58
3. 93~3. 95	0. 86~0. 99
3. 74~3. 76	0. 34~0. 42
3. 69~3. 71	0. 54~0. 66
3. 65~3. 67	0. 20~0. 24
3. 62~3. 64	0. 14~0. 18
3. 73~3. 75	0. 20~0. 24

3. 52~3. 54	0. 35~0. 43
3. 45~3. 47	0. 44~0. 54
3. 38~3. 40	0. 23~0. 28
3. 31~3. 33	0. 19~0. 23
3. 24~3. 26	0. 14~0. 17
3. 22~3. 24	0. 27~0. 33
3. 20~3. 22	0. 36~0. 44
3. 11~3. 13	0. 14~0. 17
3. 05~3. 07	0. 22~0. 26
2. 92~2. 94	0. 10~0. 12
2. 89~2. 91	0. 12~0. 14
2. 79~2. 81	0. 22~0. 26
2. 68~2. 70	0. 19~0. 23

(d は格子面間隔、I / I₀ は相対強度を示す。)

を有する請求の範囲第4項に記載のセファロスポリン結晶。

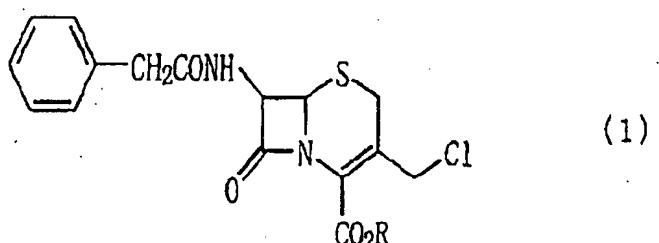
6 一般式



[式中、Rはp-メトキシベンジル基又はジフェニルメ

チル基を示す。]

で表されるセファロスポリンの油状物をアルコールを含む溶媒中で晶析させることにより、一般式



〔式中、Rは前記に同じ。〕

で表されるセファロスボリン結晶を得ることを特徴とするセファロスボリン結晶の製造法。

7 アルコールが脂肪族飽和低級アルコールである請求の範囲第6項に記載のセファロスボリン結晶の製造法。

8 脂肪族飽和低級アルコールがメタノール、エタノール及びイソプロパノールからなる群より選ばれた少なくとも1種である請求の範囲第7項に記載のセファロスボリン結晶の製造法。

9 セファロスボリンの油状物を溶剤に溶解した溶液を、冷却されたアルコール中へ添加して、セファロスボリンの結晶を析出させる請求の範囲第6項に記載のセファロスボリン結晶の製造法。

10 冷却されたアルコールの温度が、-20～15°Cである請求の範囲第9項に記載のセファロスボリン結晶

の製造法。

11 冷却されたアルコールの温度が、0～5°Cである請求の範囲第9項に記載のセファロスボリン結晶の製造法。

12 セファロスボリンの油状物を溶解した溶剤とアルコールとの割合が、前者：後者=100:100～10000（重量比）である請求の範囲第9項に記載のセファロスボリン結晶の製造法。

13 セファロスボリンの油状物を溶解した溶剤とアルコールとの割合が、前者：後者=100:200～3000（重量比）である請求の範囲第9項に記載のセファロスボリン結晶の製造法。

14 セファロスボリンの油状物を溶解した溶剤とアルコールとの割合が、前者：後者=100:400～1000（重量比）である請求の範囲第9項に記載のセファロスボリン結晶の製造法。

【発明の詳細な説明】

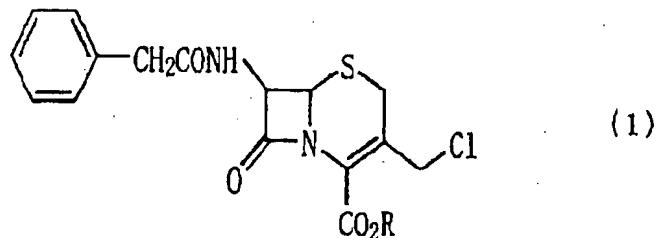
セファロスポリン結晶及びその製造法

技術分野

本発明は、セファロスポリン結晶及びその製造法に関する。

背景技術

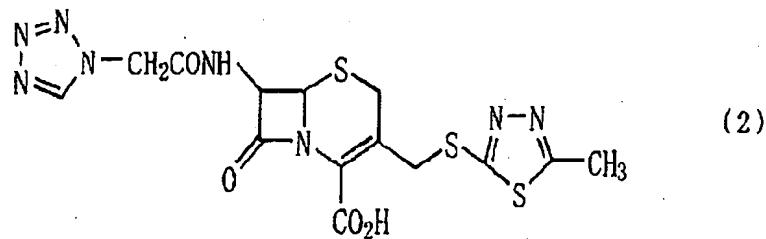
一般式



[式中、Rはp-メトキシベンジル基又はジフェニルメチル基を示す。]

で表されるセファロスポリンは、セファゾリン等の各種抗生物質を合成するための重要な中間体として公知の化合物である。

セファゾリンは、式



で表され、今日幅広く利用されている抗生物質である（最新抗生物質要覧、酒井克治著、第59頁参照）。

従来、上記一般式（1）で表されるセファロスポリンは、例えば特公平1-41153号公報に記載の方法で製造されている。この方法では、シリカゲルカラムにより精製を行っているが、目的とするセファロスポリン化合物は油状物の形態で得られるに過ぎない。

上記一般式（1）で表されるセファロスポリンは、分子内に反応活性な塩素原子を有しているため、油状物の状態では不安定で、例えば室温で保管すると塩酸を放出して自己分解を促進し、品質の低下を引き起こす。このため、穏和な条件で比較的長期間安定に扱える形状が望まれていた。

発明の開示

本発明の1つの目的は、長期間、経済的な保存条件下で高度に安定化されたセファロスポリンを提供することにある。

本発明の他の1つの目的は、穏和な条件で長期間安定に扱える結晶形態のセファロスポリンを提供することにある。

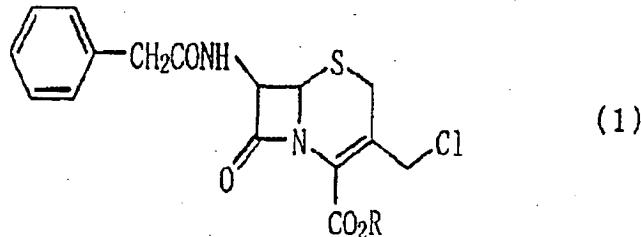
本発明の他の1つの目的は、斯かるセファロスポリン結晶の製造方法を提供することにある。

本発明のその他の特徴は、以下の記載により明らかになるであろう。

本発明は、上記目的を達成するために、種々の研究を重ねた結果、油状物形態のセファロスポリンをアルコールを含む溶媒中で晶析させることにより、安定な結晶形態のセファロスポリンが得られることを見い出した。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

本発明によれば、上記一般式(1)で表されるセファロスポリン結晶が提供される。

また、本発明によれば、一般式

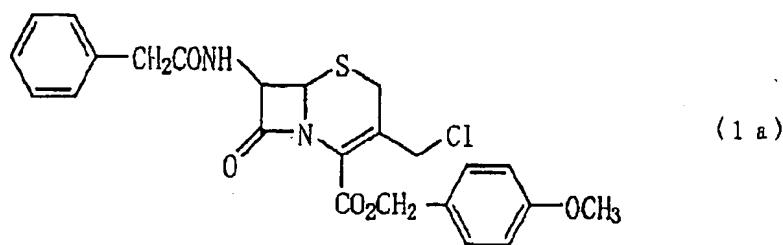


[式中、Rは前記に同じ。]

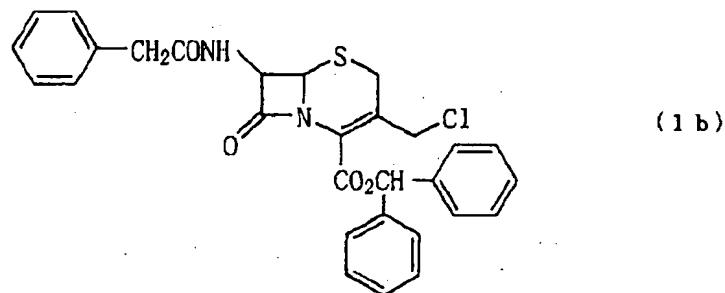
で表されるセファロスポリンの油状物をアルコールを含む溶媒中で晶析させることを特徴とするセファロスポリン結晶の製造法が提供される。

本発明のセファロスポリン結晶は、室温で長期に亘って保管しても塩酸を放出して自己分解を促進することなく、品質の低下を引き起こす虞れはない。従つて、本発明のセファロスポリン結晶は、長期間、経済的な保存条件下で高度に安定化されたものであり、穏和な条件で長期間安定に扱える化合物になり得る。

本発明のセファロスポリン結晶は、具体的には一般式(1a)



で表されるセファロスポリン結晶及び一般式 (1 b)



で表されるセファロスポリン結晶である。

一般式 (1 a) のセファロスポリン結晶は、モノクロメーターシルクフィルタ
ーを通した $\lambda = 1.5418$ オングストロームの銅放射線で得られる下記表 1 に
示す X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる白色結晶である。

d	I / I_0
12. 94~12. 96	0. 55~0. 67
11. 67~11. 69	0. 46~0. 56
9. 90~9. 92	0. 09~0. 11
6. 46~6. 48	0. 57~0. 69
6. 32~6. 34	0. 22~0. 26
5. 80~5. 82	0. 56~0. 68
4. 95~4. 97	0. 42~0. 52
4. 72~4. 74	0. 63~0. 77
4. 65~4. 67	0. 65~0. 79
4. 50~4. 52	0. 60~0. 74
4. 43~4. 45	0. 28~0. 34
4. 28~4. 30	0. 50~0. 62
4. 16~4. 18	1. 00

4. 04~4. 06	0. 23~0. 28
3. 97~3. 99	0. 15~0. 19
3. 85~3. 87	0. 67~0. 81
3. 77~3. 79	0. 42~0. 52
3. 69~3. 71	0. 13~0. 15
3. 55~3. 57	0. 06~0. 08
3. 53~3. 54	0. 05~0. 07
3. 44~3. 46	0. 49~0. 59
3. 36~3. 38	0. 18~0. 22
3. 28~3. 30	0. 13~0. 15
3. 21~3. 23	0. 18~0. 22
3. 19~3. 21	0. 14~0. 17
3. 15~3. 17	0. 18~0. 22
3. 08~3. 10	0. 16~0. 20
2. 89~2. 91	0. 20~0. 24
2. 84~2. 86	0. 09~0. 11
2. 67~2. 69	0. 13~0. 15
2. 59~2. 61	0. 14~0. 18
2. 57~2. 59	0. 10~0. 12
2. 49~2. 51	0. 09~0. 11
2. 48~2. 50	0. 12~0. 14

(d は格子面間隔、I/I₀ は相対強度を示す。)

一般式 (1b) のセファロスポリン結晶は、モノクロメーターシルクフィルターを通した $\lambda = 1.5418$ オングストロームの銅放射線で得られる下記表2に示すX線粉末回折パターンによって特徴付けられる白色結晶である。

d	I/I ₀
14. 86~14. 88	1. 00
13. 45~13. 47	0. 49~0. 59

8. 67~8. 69	0. 09~0. 11
8. 44~8. 46	0. 09~0. 11
8. 01~8. 03	0. 10~0. 12
7. 75~7. 77	0. 28~0. 34
7. 07~7. 09	0. 32~0. 39
6. 75~6. 77	0. 23~0. 28
5. 88~5. 90	0. 11~0. 13
5. 59~5. 61	0. 84~0. 99
5. 44~5. 46	0. 30~0. 36
5. 30~5. 32	0. 48~0. 58
5. 03~5. 05	0. 59~0. 72
4. 96~4. 98	0. 18~0. 22
4. 86~4. 88	0. 50~0. 62
4. 74~4. 76	0. 62~0. 76
4. 63~4. 65	0. 32~0. 39
4. 58~4. 60	0. 40~0. 48
4. 47~4. 49	0. 39~0. 47
4. 42~4. 44	0. 54~0. 66
4. 34~4. 36	0. 27~0. 33
4. 20~4. 22	0. 70~0. 86
4. 15~4. 17	0. 35~0. 43
4. 09~4. 11	0. 48~0. 58
3. 93~3. 95	0. 86~0. 99
3. 74~3. 76	0. 34~0. 42
3. 69~3. 71	0. 54~0. 66
3. 65~3. 67	0. 20~0. 24
3. 62~3. 64	0. 14~0. 18

3. 73~3. 75	0. 20~0. 24
3. 52~3. 54	0. 35~0. 43
3. 45~3. 47	0. 44~0. 54
3. 38~3. 40	0. 23~0. 28
3. 31~3. 33	0. 19~0. 23
3. 24~3. 26	0. 14~0. 17
3. 22~3. 24	0. 27~0. 33
3. 20~3. 22	0. 36~0. 44
3. 11~3. 13	0. 14~0. 17
3. 05~3. 07	0. 22~0. 26
2. 92~2. 94	0. 10~0. 12
2. 89~2. 91	0. 12~0. 14
2. 79~2. 81	0. 22~0. 26
2. 68~2. 70	0. 19~0. 23

(dは格子面間隔、I/I₀は相対強度を示す。)

本発明によれば、本発明セファロスポリン結晶は、一般式(1)で表されるセファロスポリンの油状物をアルコールを含む溶媒中で晶析させることにより得られる。より具体的には、セファロスポリンの油状物を溶剤に溶解し、次いでこの溶液をアルコール中へ添加して、セフ

アロスポリン結晶を析出させねばよい。

一般式(1)で表されるセファロスポリンの油状物の溶剤としては、該油状物を溶解し且つアルコールと相溶性のある溶剤である限り従来公知のものを広く使用でき、例えばジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶剤、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶剤等を挙げることができる。これら溶剤に溶解させるべき上記セファロスポリンの油状物の量は、特に限定されるものではない。

アルコールとしては、種々のアルコールを使用することができるが、これらの中でも脂肪族飽和低級アルコールが好ましく、メタノール、エタノール、イソブ

ロパノール等が特に好ましい。

本発明では、アルコールには水が含まれていてもよい。水の含有量は、水及びアルコールの総量中に、通常50%以下、好ましくは30%以下がよい。

セファロスポリンの油状物を溶剤に溶解した溶液をアルコール中へ添加する際の両者の割合は、セファロスポリンの結晶が析出する限り特に限定されるものではないが、通常上記溶剤100重量部に対してアルコールを100~10000重量部、好ましくは200~3000重量部、特に好ましくは400~1000重量

部とするのがよい。

上記の溶液をアルコール中へ添加するに当たっては、アルコールを予め冷却しておくのがよい。冷却されたアルコールの温度は、通常-20~15°C程度、好ましくは0~5°C程度とするのがよい。冷却されていないアルコール中へ上記溶液を添加した場合には、一般式(1)で表されるセファロスポリンの3'位の塩素原子がアルコールと反応してアルコキシ基に置き換わった高極性成分や一般式(1)で表されるセファロスポリンのラクタム環が開環された様々な分解物が生成し、その結果一般式(1)で表されるセファロスポリンの結晶を高収率で得られ難くなる。一方、冷却されたアルコール中へ上記溶液を添加した場合には、一般式(1)で表されるセファロスポリンの3'位の塩素原子がアルコールと反応してアルコキシ基に置き換わった高極性成分や一般式(1)で表されるセファロスポリンのラクタム環が開環された様々な分解物の生成が大幅に抑制され、その結果一般式(1)で表されるセファロスポリンの結晶が高収率で得られるという格別顕著な効果が奏される。このことは、例えば後記比較試験例1及び比較試験例2から明らかである。

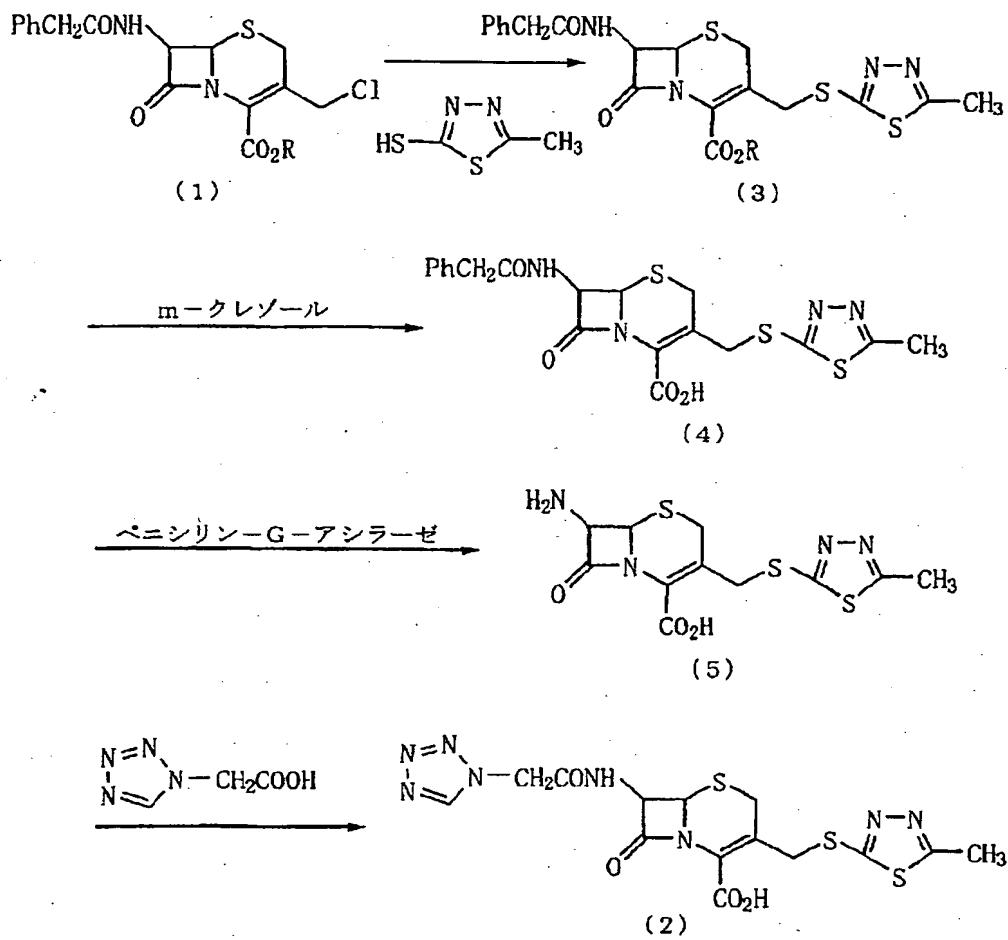
斯くして得られる本発明のセファロスポリン結晶は、

従来公知の慣用手段に従い、単離、精製され得る。例えば濾過によりセファロスポリン結晶を単離し、乾燥されればよい。濾過及び乾燥手段は特に制限されるものではなく、従来公知の手段を広く適用できる。濾過手段としては、例えば自然

濾過、加圧濾過、遠心分離等を挙げることができる。また、乾燥手段としては、通風乾燥、棚段乾燥、減圧乾燥等を挙げることができる。乾燥温度は通常15~60°Cであるが、約25~45°Cの温度で減圧乾燥するのが特に好ましい。

本発明のセファロスポリン結晶は、例えば下記反応式-1に示す方法に従い、抗生物質として有用なセファゾリンに誘導され得る。

反応式-1



発明を実施するための最良の形態

以下に実施例、比較試験例及び参考例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。

実施例 1

1リットルのナス型フラスコにメタノール600ml

を入れ、予め3°Cに冷却した。これとは別に7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチルセフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル油状物120gのジメチルホルムアミド120mlの溶液を調製した。十分に冷却したメタノール中に上記ジメチルホルムアミド溶液を滴下し、30分攪拌すると7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチルセフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステルが結晶体として析出した。このものを減圧濾過、メタノール洗浄を行った後、減圧下にて乾燥を行うと、7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチルセフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル(化合物(1a))の結晶が102g得られた。

得られた結晶のNMRスペクトル及びモノクロメーターシルクフィルターを通した $\lambda = 1.5418$ オングストロームの銅放射線で得られるX線粉末回折パターンは、以下の通りであった。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm;

3.41 (d, J = 18 Hz, 1H),
 3.60 (d, J = 18 Hz, 1H),
 3.60 (d, J = 16 Hz, 1H),
 3.67 (d, J = 16 Hz, 1H),
 3.80 (s, 3H),
 4.39 (d, J = 12 Hz, 1H),
 4.50 (d, J = 12 Hz, 1H),
 4.92 (d, J = 5 Hz, 1H),
 5.20 (s, 2H),
 5.82 (dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz, 1H),
 6.08 (d, J = 9 Hz, 1H),
 6.86 - 7.40 (m, 9H)

X線粉末回折パターン:

d

I / I₀

12.95

0.61

1 1 . 6 8	0 . 5 1
9 . 9 1	0 . 1 0
6 . 4 7	0 . 6 3
6 . 3 3	0 . 2 4
5 . 8 1	0 . 6 2
4 . 9 6	0 . 4 7
4 . 7 3	0 . 7 0
4 . 6 6	0 . 7 2
4 . 5 1	0 . 6 7
4 . 4 4	0 . 3 1
4 . 2 9	0 . 5 6

4 . 1 7	1 . 0 0
4 . 0 5	0 . 2 5
3 . 9 8	0 . 1 7
3 . 8 6	0 . 7 4
3 . 7 8	0 . 4 7
3 . 7 0	0 . 1 4
3 . 5 6	0 . 0 7
3 . 5 4	0 . 0 6
3 . 4 5	0 . 5 4
3 . 3 7	0 . 2 0
3 . 2 9	0 . 1 4
3 . 2 2	0 . 2 0
3 . 2 0	0 . 1 5
3 . 1 6	0 . 2 0
3 . 0 9	0 . 1 8
2 . 9 0	0 . 2 2
2 . 8 5	0 . 1 0

2. 68	0. 14
2. 60	0. 16
2. 58	0. 11
2. 50	0. 10
2. 49	0. 13

(d は格子面間隔、 I/I_0 は相対強度を示す。)

実施例 2

1 リットルのナス型フラスコにメタノール 600 ml 及び水 90 ml を入れ、予め 3°C に冷却した。これとは別に 7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-セフェム-4-カルボン酸 ジフェニルメチルエステル油状物 120 g のジメチルホルムアミド 120 ml の溶液を調製した。十分に冷却したメタノール-水混合物中に上記ジメチルホルムアミド溶液を滴下し、30 分攪拌すると 7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-セフェム-4-カルボン酸 ジフェニルメチルエステルが結晶体として析出した。このものを減圧濾過、メタノール洗浄を行った後、減圧下にて乾燥を行うと、7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-セフェム-4-カルボン酸 ジフェニルメチルエステルの結晶が 96 g 得られた。

得られた結晶の NMR スペクトル及びモノクロメーターシルクフィルターを通過した $\lambda = 1.5418$ オングストロームの銅放射線で得られる X 線粉末回折パターンは、以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm;

3. 40 (d, $J = 18\text{ Hz}$, 1 H),

3. 55 (d, $J = 18\text{ Hz}$, 1 H),

3. 59 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1 H),

3. 66 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1 H),

4. 36 (s, 12 H),

4. 95 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 1 H),

5. 85 (d d, J = 5 Hz, J = 9 Hz, 1 H),

6. 34 (d, J = 9 Hz, 1 H),

6. 95 (s, 1 H),

7. 23 - 7. 44 (m, 15 H)

X線粉末回折パターン;

d	I / I ₀
14. 87	0. 00
13. 46	0. 54
8. 68	0. 10
8. 45	0. 10
8. 02	0. 11
7. 76	0. 31
7. 08	0. 35
6. 76	0. 25
5. 89	0. 12
5. 60	0. 93
5. 45	0. 33
5. 31	0. 53
5. 04	0. 65
4. 97	0. 20
4. 87	0. 56
4. 75	0. 69
4. 64	0. 35
4. 59	0. 44
4. 48	0. 43
4. 43	0. 60
4. 35	0. 30
4. 21	0. 78

4. 1 6	0. 3 9
4. 1 0	0. 5 3
3. 9 4	0. 9 6
3. 7 5	0. 3 8
3. 7 0	0. 6 0
3. 6 6	0. 2 2
3. 6 3	0. 1 6
3. 7 4	0. 2 2
3. 5 3	0. 3 9
3. 4 6	0. 4 9
3. 3 9	0. 2 5
3. 3 2	0. 2 1
3. 2 5	0. 1 5
3. 2 3	0. 3 0
3. 2 1	0. 4 0
3. 1 2	0. 1 5
3. 0 6	0. 2 4
2. 9 3	0. 1 1
2. 9 0	0. 1 3
2. 8 0	0. 2 4
2. 6 9	0. 2 1

(d は格子面間隔、I / I₀ は相対強度を示す。)

次に、化合物 (1a) の晶析条件下での安定性を調べた。結果を比較試験例 1

及び比較試験例 2 として以下に示す。

比較試験例 1

7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチルーセフェム-4-カルボン酸

p-メトキシベンジルエステル油状物 200 mg をジメチルホルムアミド 0.2

ml に溶解し、次いで 3°C に冷却したメタノール 1 ml 中に注ぎ、結晶を析出さ

せた。このものを3~5°Cの温度で20時間攪拌した。次いでこれに酢酸エチル一水を加えて溶解した後、抽出を行い、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。

この溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（ワコーゲルC-200、ベンゼン/酢酸エチル=4/1）により精製を行うと、7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチルセフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステルの油状物が197mg得られた（収率99%）。

比較試験例2

7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチルセフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル油状物200mgをジメチルホルムアミド0.2mlに溶解し、次いでメタノール1ml中に注ぎ、結晶を析出させた。このものを30~35°Cの温度で20時間攪拌した。次いでこれに酢酸エチル一水を加えて溶解した後、抽出を行い、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。この溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、得られる生成物につき薄層クロマトグラフによる分析及びNMRスペクトル分析を行うと、目的とする7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチルセフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル以外に、種々の化合物の生成が確認された。

例えば薄層クロマトグラフによる分析（分析条件：Merk Pre-Coated TLC Plates SILICA GEL60F254（メルク社

製）、ベンゼン/酢酸エチル=4/1）では、7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチルセフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル（化合物（1a））（R_f=0.46）、7-フェニルアセトアミド-3-メトキシメチルセフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル（化合物A）（R_f=0.33）及び化合物（1a）の分解物（R_f≈0 原点部分）に発色を持ち、上記化合物（1a）、化合物A及び化合物（1a）の分解物の3つの存在が確認された。

そこで上記濾液を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマト（ワコーゲルC

-200、ベンゼン/酢酸エチル=4/1)により精製を行うと、化合物(1a)の結晶が141mg得られる(収率71%)と共に、高極性成分である化合物Aが17mg(収率9%)得られた。

更に化合物(1a)の分解物の生成も確認された。この分解物につきNMRスペクトル分析を行った結果、ラクタム環に相当するピークが消失していることから、この分解物は化合物(1a)のラクタム環が開環された様々な化合物の混合物であることが確認された。

更に、本発明のセファロスポリン結晶(7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチルセフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル結晶)からセフ

アゾリンを合成する例を参考例として掲げる。

参考例1

7-フェニルアセトアミド-3-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル〔化合物(3)〕の調製

200mlの4つロフラスコに7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチルセフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル結晶〔化合物(1a)〕10g及びアセトン100mlを入れ、攪拌しながら35℃まで加温した。この時、上記結晶の多くは溶解せずにスラリー状になった。5-メチル-2-メルカプト-1,3,4-チアジアゾール3.3gを1N-水酸化ナトリウム水溶液22.6mlに溶解させた溶液を予め調製しておき、20~30分かけて滴下した。滴下終了時に反応液は、均一溶液になるが、数分後にまた結晶が析出した。滴下終了10分後に0.5N-塩酸4.2mlを反応液に加え、10分間攪拌した。この反応混合液に水89mlを滴下しながら5℃以下に冷却し、1時間攪拌熟成した。熟成後に、7-フェニルアセトアミド-3-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸

p-メトキシベンジルエステル〔化合物(3)〕の結晶を吸引濾過し、得られた

結晶を冷アセトン 10 ml で洗浄した。該結晶を減圧下乾燥すると、標記化合物 1, 4 g (収率 95%) が得られた。

参考例 2

7-アミノ-3-(2-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル) チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸〔化合物 (5)〕の調製

200 ml の 4 つロフラスコに m-クレゾール 60 ml 及び濃硫酸 0.24 ml を入れ、35°C に加温後に化合物 (3) の結晶 10 g を入れて反応させた。反応温度を 30~40°C に保ち、反応をモニターしながら行った (反応時間は、約 2~3 時間)。反応終了後、酢酸ブチル 200 ml を反応液に加え、5°C 以下に冷却した。冷却後の反応混合液に 4% 重曹水 65 ml を加え、7-フェニルアセトアミド-3-(2-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル) チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸〔化合物 (4)〕を水層へ抽出した。同様に水 10 ml を酢酸ブチル/m-クレゾール液に加えて、再度化合物 (4) を水層へ抽出した。2つの化合物 (4) 抽出水溶液を併せて、その混合液に酢酸ブチル 300 ml を加え、化合物 (4) 抽出水溶液を洗浄分液

した。化合物 (4) 抽出混合液を吸着樹脂カラム (アンバーライト AXT-33 樹脂 25 ml) で通液処理した。通液後、吸着樹脂カラムを水 75 ml で洗浄した。化合物 (4) の処理溶液とカラム洗浄水液を併せた溶液を酵素 (ベーリング一マンハイム社製 PGA-450) 4 g の入っている酵素反応器に入れ、反応温度を 28°C、pH を 7.7~8.1 に保持し反応を行った。pH コントロールは、1 N-アンモニア水で行った。アンモニアの消費が無くなったところで反応終点を確認し、酵素を濾別、洗浄した。得られた 7-アミノ-3-(2-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル) チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸〔化合物 (5)〕溶液を 5°C 以下に冷却し、3 N-塩酸で pH を 3.8 に調整した。pH 調整後、5°C 以下で 1 時間熟成し、化合物 (5) の結晶を濾過した。化合物 (5) の結晶を 20 ml の冷水で洗浄し続いてアセトン 20 ml で洗浄した。該結晶を減圧下乾燥すると、標記化合物 5.2 g が得られた。〔化合物 (3) からの収率 88%〕

参考例 3

セファゾリンの合成

(1) 混合酸無水物の調製

100ml の 4 つ口フラスコに 1 H-テトラゾールー

1-酢酸 3.72g 及び 塩化メチレン 40ml を入れた。この 塩化メチレン溶液に トリエチルアミン 2.94g を入れ、-10°C に冷却した。-10°C 以下で ピバリン酸クロライド 3.32g を加えた。反応液の温度を 0°C に調整し、その温度で 1 時間熟成した。

(2) 化合物 (5) の 塩化メチレン溶液の調製

100ml の 4 つ口フラスコに ジイソプロピルアミン 4.3g 及び 塩化メチレン 30ml を入れた。この 塩化メチレン溶液に 化合物 (5) 2.94g を入れ、溶解後 -20°C 以下に 冷却した。

(3) セファゾリン化反応

予め 調製した 混合酸無水物調製溶液に、 化合物 (5) の 塩化メチレン溶液を 20~30 分で、-20°C 以下で 滴下した。滴下後は、冷却を止めて 室温で 30 分攪拌した。反応終点確認後に 水 60ml を加え、セファゾリンを 水抽出した。同様に 塩化メチレン層に 水 40ml を加え、再度 セファゾリンを 水抽出した。2つのセファゾリン抽出液を 併せて 水溶液の pH を 4.5 に 調整した。その溶液に 塩化メチレン 30ml を 加え、セファゾリン抽出水溶液を 洗浄分液した。このセファゾリン水溶液に 活性炭 1.5g を入れ、15 分間攪拌し、活性炭を 濾別した。濾液に 3N-塩酸溶液を 加え、pH を 2 に 調整し 結

晶を析出させ、5°C 以下で 1 時間熟成した。熟成後 セファゾリン結晶を 濾過し、結晶を 20ml の 冷水で 洗浄した。セファゾリン結晶を 減圧下乾燥すると セファゾリン結晶が 5.92g (収率 90%) 得られた。

【国際調査報告】

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP98/03664										
<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ' C07D501/12, 501/24 // A61K31/545</p>												
<p>B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ' C07D501/00-62, A61K31/00-80</p>												
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>												
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>JP, 5-222056, A (BIOCHIMICA OPOS SPA) 31.8月. 1993 (31.08.93) &EP, 547646, A2 &CA, 2082472, A &US, 5589593, A &US, 5693790, A</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP, 63-166839, A (Bonfanti, Giovanni) 11.7月. 1988 (11.07.88) &EP, 273156, A &US, 4912211, A</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	A	JP, 5-222056, A (BIOCHIMICA OPOS SPA) 31.8月. 1993 (31.08.93) &EP, 547646, A2 &CA, 2082472, A &US, 5589593, A &US, 5693790, A	1-14	A	JP, 63-166839, A (Bonfanti, Giovanni) 11.7月. 1988 (11.07.88) &EP, 273156, A &US, 4912211, A	1-14
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号										
A	JP, 5-222056, A (BIOCHIMICA OPOS SPA) 31.8月. 1993 (31.08.93) &EP, 547646, A2 &CA, 2082472, A &US, 5589593, A &US, 5693790, A	1-14										
A	JP, 63-166839, A (Bonfanti, Giovanni) 11.7月. 1988 (11.07.88) &EP, 273156, A &US, 4912211, A	1-14										
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。										
<p>* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「B」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 </p> <p>の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献 </p>												
国際調査を完了した日 02.12.98		国際調査報告の発送日 15.12.98										
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 内田 淳子 4C 9737 電話番号 03-3581-1101 内線 6436										